

# Újdonságok az antilipidaemiás terápiában és a kardiovaszkuláris kockázatbesorolási irányelvekben

Karádi István dr.<sup>1</sup>,  
Paragh György dr.<sup>2</sup>,  
Pados Gyula dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SE ÁOK, III. sz. Belgyógyászati  
Klinika, Budapest

<sup>2</sup>DEKK, I. sz. Belgyógyászati Klinika,  
Anyagcsere-betegségek Tanszék,  
Debrecen

<sup>3</sup>Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház  
Anyagcsere Központ, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Karádi István  
Semmelweis Egyetem,  
III. sz. Belgyógyászati Klinika,  
1125 Budapest, Kútvolgyi út 4.

## Kulcsszavak:

antilipidaemiás kezelés, kardiovasz-  
kuláris rizikó, lipidterápiás ajánlások

## Keywords:

antilipidemic therapy, cardiovascular  
risk, guidelines in lipid therapy

A 2013 novemberében publikált ACC/AHA lipidterápiás ajánlás forradalmian új szempontokat vezetett be az antilipidaemiás gyógyszerek alkalmazásában. A statinkezelést helyezi előtérbe és nem javasolja a nem statin eredetű hatóanyagok használatát. A célértékek elérése helyett a kardiovaszkuláris betegség súlyossági fokának megfelelő erősségű statinkezelést ajánl, és nem alkalmazza a célértékre való törekvést. A VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia a klasszikus, célértékekre alapuló kezelési módszert ötvözi a statinok ACC/AHA ajánlásai alapján történő alkalmazásával. Az IMPROVE-IT-vizsgálat egyértelműen bizonyította a statin + ezetimib kombináció klinikai előnyeit. A statin + fibrát (elsősorban fenofibrát) a reziduális rizikó további csökkentésében hasznos eszközként alkalmazható.

## News in antilipidemic therapy and cardiovascular risk classification

The ACC/AHA lipid guidelines published in 2013 November introduced revolutionary new aspects of the application of antilipidemic drugs. It prefers statin therapy and does not recommend compounds of non-statin origin. Instead of reaching lipid target values it proposes statin treatment according to the severity of the cardiovascular disease. The VI. Hungarian Cardiovascular Consensus Conference connects the classic therapeutic methods based on target values with the new ACC/AHA recommendations of statin therapy. The IMPROVE-IT study verified unambiguously the benefit of statin + ezetimibe combination. Statin + fibrate therapy is a useful tool in the reduction of residual cardiovascular risk.

A 2013–2014-es év számos új, jelentős változással és módosítási javaslattal lepte meg az antilipidaemiás kezelés témakörében a szakmai berkeket. A 2013 novemberében publikált, az Amerikai Kardiológus Kollégium és az Amerikai Szívgyógyászok Szövetsége (ACC/AHA) által nagymértékben új alapokra helyezett, a lipidkezelés alapelveit jelentősen módosító javaslatai részben megdőbbenést, részben széles körű nemzetközi szakmai vitát váltottak ki (1). A mind ez ideig a nagy nemzetközi, multicentrikus vizsgálatok által meghatározott, lipoprotein lipid-célértékeken alapuló terápiás ajánlásokat a kemény végpontú, közvetlen bizonyítékokat szolgáló randomizált klinikai vizsgálatok (RCT, randomized clinical trials) kétségtelenül meggyőző eredményei tükrében módosították. Ez a szemlélet heves vitát váltott ki az egyesült államokbeli Nemzeti Lipid Szövetség (National Lipid Association) elismert szakértőiben és az európai, a lipidterápiában érdekelt (Európai Szívgyógyász Társaság, Európai Atherosclerosis Társaság, Európai Diabetes Szövetség stb.) tudományos szakmai egyesületekben (2, 5).

A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK) több mint egy évtizede számos orvostársaság részvételével, a Magyar Atherosclerosis Társaság, a Magyar Belgyógyász Társaság, a Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság vezetésével és szervezésében a kardiovaszkuláris betegségekre vonatkozó terápiás ajánlásait a nemzetközi javaslatok magyar viszonyokra történő adaptációja útján fogalmazza meg és teszi széles körben közzé.

A fenti szakmai forrongások és az IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (3), egy a kombinált antilipidaemiás kezelés 2014 novemberében publikált, mérföldkőnek tekinthető randomizált, követéses, multicentrikus vizsgálata jelentős befolyást gyakorolt a 2014.

november 28-án megrendezésre került Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia) lipid ajánlásaira. Az utóbbi vizsgálat egyértelműen igazolta az ezetimib, egy szelektív koleszterin-felszívódást gátló hatóanyag statinhatást növelő, további kiegészítő, szignifikáns kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményező hatását.

## A kockázatbesorolás szerepe

A VI. MKKK ajánlás kockázatbesorolásának előkészítésénél már a 2014. szeptember 29-i Kerekasztal Konferencián is figyelembe vettük az ATP I–II–III ajánlásokat (4), az ESC/EAS 2011-es (5), az ESC 2012 (6)-es és az Amerikai Lipid Szövetség az (NLA) 2014-es (7) ajánlását, de még a 2013-as amerikai ACC/AHA irányelveit is (1), noha az egészében (kockázatbesorolás, nonstatin terápia és csak a lipidekre vonatkozó célérték szisztéma nem támogatása, rizikókalkulátor) jelentősen különbözik az előzőekétől.

A kockázatbesoroláshoz célértékek tartoznak és terápiás következtetések. Utóbbiakat jelentősen módosíthatja a 2014. november 17-én kihirdetett IMPROVE-IT-vizsgálat (3) szignifikáns pozitív eredménye, amely az ACC/AHA ajánlással ellentétben előtérbe helyezheti a statin-ezetimib kombinációt és alátámasztja a célérték alapú rendszer létjogosultságát. Az ACC/AHA kockázat besorolása már elnevezésében is különbözik az európaiától és a hazaitól. E statin központú ajánlás már a nevében is ezt hangsúlyozta, amikor 4 „statin benefit groups”-t (statinkezelésre előnyösen reagáló csoportokat) fogalmazott meg, nem a globális kardiovaszkuláris rizikó mértékét elkülönítő kategóriákat. Kihagyta az európai és hazai ajánlásban már az elsők között szereplő krónikus veseelégtelenséget, a diabéteszt pedig más szempontok (40–75 éves kor, majdnem minden cukorbeteg, 1,8 mmol LDL-Ch feletti érték) szerint javasolja kezelni.

A kockázatbesorolásnál az is jelentős szempont volt, hogy Magyarországon, Európában és eddig Amerikában is az orvosok, sőt a betegek egy része is megtanulta és respektálta a kockázati kategóriákat. Ezzel a legnagyobb kockázatra a legnagyobb figyelem irányult a terápiás döntések során az orvosokban, és az adherencia szempontjából a betegekben is. Az is jelentős esemény volt, amikor az illetékes egészségügyi hatóság a gyógyszerfinanszírozásban – a koleszterinszint értéke helyett – először vette figyelembe az MKKK kockázati kategóriáit feltételként, amit biztosan nem fognak átcserelni most „statin benefit” kategóriákra. Nagyon fontos volt az is, hogy a terápia sikerességét a kockázati kategóriákhoz kötött célértékek eléréséhez viszonyítva lehetett felmérni. A több mint egy évtizeden átívelő CÉL- és MULTIGAP- (8) programok demonstrálták ezt, pl. az intervenció eredményességét is.

## Az igen nagy kardiovaszkuláris kockázat

A kockázatbesorolásban már a 2011-es V. MKKK-án (8) a 2011-es amerikai ATP III 2001-ben felújított változatának a nyomvonalán haladtunk. Utóbbiban jelent meg ugyanis először – igaz, hogy opcionálisan – a very high risk (igen nagy kockázat) kategória, 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin-célértékkel. Ez Európában először az ESC/EAS 2011-es irányelveiben jelent meg, igaz, hogy lényegében nem új tartalommal, hanem a high risk kategóriát nevezték át igen nagy kockázatnak (very high risk). A 2011-es V. MKKK kockázatbesorolás táblázatban az igen nagy kockázati kategóriában olyan együtt jelenlevő betegség-rizikófaktor együttesek szerepeltek, amelyek összedóózó rizikója sokkal nagyobb, mintha csak önállóan lennének jelen. Így ide soroltuk 2011-ben – az igen nagy kockázati csoportba – pl. az ISZB és diabétesz vagy ISZB és krónikus vesebetegség közös jelenlétét.

Jelentős újdonságként értékelhető annak a figyelembevétele, hogy 2011-óta a nemzetközi ajánlások afelé irányultak, hogy minden egyes kardiovaszkuláris (CV) beteg az igen nagy kockázatba kerüljön. A hazai Konszenzus Konferenciákon a kardiológusok már korábban ezt kezdeményezték. Az igen nagy kockázati kategóriába a kerekasztal-megbeszélésen beterveztett javaslatot a Magyar Atherosclerosis és Kardiológus Társaság képviselői tovább módosították (1. táblázat).

Megállapodtunk abban, hogy a már korábban is kiemelt és ide sorolt, koleszterinszinttől (Ch) függetlenül intenzív statinkezelést igénylő akut súlyos állapotok (akut koronária szindróma, stroke, kritikus végtag-izkémia) fenntartása mellett feladjuk a betegség-egyettesekre alapozott besorolást. Utóbbi helyett a klinikailag igazolt, invazív vagy noninvazív módszerrel dokumentált atheroscleroticus eredetű koronária, cerebrális és perifériás érbetegségeket soroltuk ide, de eseteikben megtartjuk a célértéktől függő terápiát. Rizikó ekvivalensek vonatkozásában most sem adtuk fel azon nézetünket, hogy önmagában a diabétesz jelenléte nem egyenlő egy CV-betegség rizikójával. Ekvivalensnek akkor tekintjük, ha 1 vagy több rizikófaktor és/vagy szervkárosodás (nephropathia, neuropathia, retinopathia) is jelen van.

Tekintettel a kezelés nélküli igen nagy kockázatra, a 40–50 éves korban szívinfarktus fenyegetettségét jelentő, minden 20 000–25 000 lakosban előforduló familiáris hypercholesterinaemiát (10) is indokoltnak tartottuk ide sorolni. Ezen egyének Ch–LDL-Ch szintje olyan magas a fokozott endogén Ch szintézis miatt, hogy diétával nem érhető el a célértékek (3,5 mmol/l, illetve 1,8 mmol/l) megközelítése sem. Így mindannyian az gyógyszeres kezelésre, optimálisan a pleiotróp hatást

1. táblázat. VI. MKKK 2014. Kockázatbesorolás

*Igen nagy kockázat*

- ❖ Akut súlyos állapotok: akut koronária szindróma, stroke, kritikus végtag-izsckémia
- ❖ Klinikailag igazolt vagy invazív/nem invazív módszerrel dokumentált ateroszklerotikus koronária, cerebrális és perifériás érbetegség
- ❖ Súlyos krónikus vesebetegség (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> és proteinuria)
- ❖ Diabetes mellitus (1-es és 2-es típus) és ≥1 nagy rizikófaktor (RF) és/vagy szervkárosodás
- ❖ Familiáris hypercholesterinaemia
- ❖ SCORE ≥10%/10 év

*Nagy kockázat*

- ❖ Kardiovaszkuláris tünetek nélküli szubklinikus ateroszklerózis
- ❖ Nem invazív módszerrel kimutatott ateroszklerózis v. plakk (UH, MR, CT)
- ❖ Boka-kar index ≤0,9
- ❖ Diabetes mellitus (1-es és 2-es típus) és 0-1 nagy rizikófaktor (RF)
- ❖ Krónikus vesebetegség (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> és/vagy proteinuria)
- ❖ Familiaritás (korai CV-esemény, férfi <55, illetve nő <65 év)
- ❖ Egyes súlyos rizikófaktorok: (önállóan)
  - RR >180/110 Hgmm
  - Atherogen dyslipidaemia, egyéb familiáris atherogen dyslipidaemiák
  - Testtömegindex (BMI) >40 kg/m<sup>2</sup>
  - Metabolikus szindróma
- ❖ SCORE 5% – 10%/10 év között

*Közepes kockázat*

- ❖ ≥ 2 nagy rizikófaktor (RF)
- ❖ SCORE 1% – 5%/10 év között

*Kis kockázat*

- ❖ 0-1 nagy rizikófaktor (RF)
- ❖ SCORE ≤ 1,0%/10 év

\*Korábbi myocardialis infarctus, iszkémiás stroke, TIA, aortaaneurysma, koronária (PCI,CABG)/carotis/perifériás revaszkularizációs beavatkozás; koronária angiográfia, UH, MR, CT, stressz-echokardiográfia v. SPECT, carotis IMT, koronária calcium score RF: Nagy kockázati tényezők: életkor, dohányzás, hipertónia, magas koleszterinszint.

is biztosító statin és a felszívódást gátló ezetimib kombinált terápiájára szorulnak.

A krónikus vesebetegség CV-rizikójának igen nagy kockázatként diabetes mellé történő besorolása önállóan csak most került előtérbe. Az igen nagy kockázatba a krónikus vesebetegség súlyosabb formáját, a <30 ml/min/l GFR-rel járó eseteket soroltuk be.

Kétségeink voltak a SCORE-táblázat gyakorlati alkalmazásával, amit nem hazai adatok feldolgozásával alátámasztottak ki, és a gyakorlatban alig terjedt el. Eredetileg a (Framingham-score-ral együtt) használatát akkor javasolták, amikor még primer prevencióról van szó. Az ESC/EAS ajánlást átvéve végül is a >10%/10 év fatális CV-kockázatot ide soroltuk, elfogadva, hogy a CV-betegség, diabetes, krónikus vesebetegség nélkül is lehet egy olyan rizikófaktor konstelláció (kor, nem, dohányzás, hypercholesterinaemia, hipertónia együttese), ami nem esik messze már betegségek kialakulásától.

Ha a fentiek alapján összehasonlítjuk az európai és amerikai ajánlásokban megfogalmazott „very high

risk” kategóriákat, akkor megállapítható, hogy a miénkhez hasonlóan dokumentált CV-betegségek, valamint a szervkárosodással, illetve a plusz kockázati tényezővel jelenlevő diabeteses esetek egyaránt megtalálhatók az ESC/EAS, az ESC az NLA rizikóbesorolásában is. Krónikus vesebetegséget csak európai ajánlás sorolta az igen nagy kockázati kategóriába. A familiáris hypercholesterinaemia az európaiak egyikében sem szerepel.

## A nagy kardiovaszkuláris kockázat

A nagy kockázati kategóriát most részben az igen nagy kockázatba nem kerülő esetek alkotják, másrészt pedig – szelekció után – a korábban tünetmentes nagy kockázatba sorolt paraméterek. A kockázatbesorolásnál nem került az igen nagy kockázatba a CV-tünetek nélküli szubklinikus ateroszklerózis, így a nagy kockázatba helyeztük a nem invazív módszerrel (UH, MR, CT) kimutatott ateroszklerózis vagy plakk eseteit (pl. a carotis plakk). A nagy kockázatba soroltuk az igen

nagy kockázatba nem helyezhető diabetes mellitus 1-es és 2-es típusát önállóan, vagy maximum plusz 1 rizikófaktor esetén, és a krónikus vesebetegséget, ha a  $GFR < 30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  között van. A bizonyított familiaritás (korai CV-esemény férfi  $< 55$  év, illetve nő  $< 65$  év) is ide került.

Gondot okozott nekünk, hogy 2011-ben még egy CV-tünetektől mentes nagy kockázati kategóriát is szerepeltettünk, amelyben a szubklinikus ateroszklerózis, egyes súlyos kockázati tényezők, rizikó-együttesek is benne voltak, mintegy kéttucatnyi rizikófaktorral. Úgy döntöttünk, hogy ezek helyüitt történő megemlítését lényegesen korlátozzuk. Ami indokolt, azt áthelyeztük a nagy kockázatba, így egyes súlyos rizikófaktorokat, a  $^{3180/110}$  Hgmm vérnyomást, az aterogén dyslipidaemiát, egyéb familiáris dyslipidaemiákat, a  $40 \text{ kg/m}^2$  feletti testtömegindexet (BMI), valamint a metabolikus szindrómát.

A 2011-ben tünetmentes nagy kockázatban szerepeltetett kardiometabolikus kockázatot elhagytuk, ami egyetlen nemzetközi vagy hazai ajánlásban sem szerepel, így vele bizonyos átfedésben minden irányelvben CV-kockázatot szerepeltetnek. Ha összehasonlítjuk a nagy kockázat szempontjából a VI. MKKK ajánlást az európai és amerikai nagy kockázati kategóriákkal, akkor ebben már nagyobb eltérés látható. Az ESC/EAS-ben csak a familiáris dyslipidaemia és súlyos hipertenzió maradt, SCORE  $\geq 5\%$   $< 10\%$ -kal együtt. 2012-ben az ESC ezt módosította úgy, hogy önállóan a diabéteszt és a vesebetegséget ( $GFR < 30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) is ide sorolta (mint az NLA is), hasonlóan a VI. MKKK kockázati kategóriájához.

A 2013-as amerikai ACC/AHA ajánlás (1) nem tartalmaz klasszikus igen nagy, nagy, közepes, kis kockázati kategóriákat, hanem helyette négy „statin benefit group-ot” hozott létre, a statinterápia függvényében. Ezzel összefüggésben a kockázati csoportokhoz hozzárendelt célérték szisztémát sem támogatják a lipidek vonatkozásában, miközben az a hipertónia és a diabétesz területén fontos szerepet játszik. A statinra alapozott ACC/AHA ajánlás a non statinterápiát sem támogatta, legfeljebb statin-intolerancia esetén.

## A közepes és kis kockázat

A közepes kockázatot a nagy rizikófaktorok (lásd az 1. táblázat lábjegyzetében) száma ( $\geq 2$ ) és a SCORE-érték ( $> 1 < 5\%$ /10 év) alapján határoztuk meg. Kis kockázatúnak tekintettük a 0 vagy 1 rizikófaktorokkal rendelkező, szintén primer prevencióba tartozó egyéneket, ahol a SCORE  $\leq 1,0\%$ /10 év.

Reméljük, hogy a gyakorló orvosok mindinkább a kockázatbesorolásra is támaszkodva hozzák meg a jövőben a terápiás döntéseiket, betegek adherenciájának ellenőrzése mellett.

## A VI. magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia lipid kezelési ajánlásainak háttere – az új amerikai ajánlás és az ellenvélemények

Az ACC/AHA teljesen új alapelvekre építette az antiateroszklerotikus lipidterápiát, amely szinte kizárólagosan a randomizált klinikai vizsgálatok (randomized clinical trials, RCTs) kemény végpontú eredményeire támaszkodik. Ezáltal egyértelműen a statinterápia dominanciája erősödött és az egyéb lipidcsökkentő kezelések, illetve a kombinációt alkalmazó lipidterápiák csak perifériásan kerültek megemlítésre. A statinterápia indikációs csoportját 4 részre osztották és az eddig legfontosabb terápiás eredményt, a célértéket gyakorlatilag törölték. Az egyes csoportok célérték szerinti indikációs elvei helyett a statinkezelés erőssége szerepel egy adott kezelési csoport javallatában.

A következő 4 terápiás csoportot fogalmazták meg:

- ❖ az I. csoportot a klinikailag igazolt ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségben (koronáriabetegség – coronary artery disease – CAD, perifériás ateroszklerotikus eredetű érbetegség – peripheral atherosclerotic vascular disease – PAD, akut koronária szindróma – ACS, ateroszklerotikus eredetű cerebrovaszkuláris betegség – stroke/TIA és revaszkularizációs beavatkozások, (CABG, angioplasztikák stb.) szenvedők alkotják.
- ❖ A II. csoport gyakorlatilag a familiáris hypercholesterinaemiában szenvedőket foglalja magában, hiszen az LDL-koleszterin  $4,9 \text{ mmol/l}$  feletti értékét tekinti annak a határnak, amely felett egyértelműen intenzív statinkezelést javasol.
- ❖ A III. betegcsoportot 40 és 75 év közötti diabetes mellitusos betegek alkotják, akik LDL-koleszterin szintje meghaladja az  $1,8 \text{ mmol/l}$ -es értéket.
- ❖ A IV. csoport kardiovaszkuláris veszélyeztetettségét egy újonnan kifejlesztett rizikókalkulátorral határozza meg (pooled risk cohort assessment equation), amely internetes alkalmazásban az egész világon rendelkezésre áll és a 10 éves kardiovaszkuláris rizikót jelzi. Azoknál az egyéneknél, akiknek 10 éves rizikójuk  $7,5\%$  feletti, egyértelműen statinterápiát tart szükségesnek.

A statinterápia három fokozatát különítik el. A nagy intenzitású statin- (high intensity) terápia a kiindulási LDL-koleszterin értékét  $50\%$ -nál nagyobb mértékben csökkenti. A mérsékelt intenzitású statinterápia esetében a kiindulási LDL-koleszterin értéke  $30-50\%$ -kal csökken a kezelés hatására (moderate-intensity): Az alacsony intenzitású kezelés esetében (low-intensity) a kezelés  $30\%$ -kal kisebb mértékben mérsékli a kiindulási LDL-koleszterin értékét. Az ajánlásban napi adagolásban pontosan megadták a különböző intenzitású terápiaiban alkalmazandó statin típusokat (2. táblázat).



2. táblázat. Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban alkalmazott intenzív, mérsékelt és alacsony intenzitású statinterápia, illetve az ennek megfelelő statin típusok és napi gyógyszeradagok

Magas intenzitású statinterápia	Mérsékelt intenzitású statinterápia	Alacsony intenzitású statinterápia
A napi adag átlagosan több mint 50%-kal csökkenti az LDL-koleszterinszintet	A napi adag átlagosan 30-50%-kal csökkenti az LDL-koleszterinszintet	A napi adag átlagosan 30% alatti mértékben csökkenti az LDL-koleszterinszintet
atorvastatin (40-80 mg) rosuvastatin (20-80 mg)	atorvastatin (10-20 mg) rosuvastatin (5-10 mg) simvastatin (20-40 mg) pravastatin (40-80 mg) lovastatin (40 mg) fluvastatin XL (80 mg) fluvastatin (2×40 mg) pitavastatin (2-4 mg)	simvastatin (10 mg) pravastatin (10-20 mg) lovastatin (20 mg) fluvastatin (20-40 mg) pitavastatin (1 mg)

Az ACC/AHA ajánlás a kombinált kezeléssel szemben foglalt állást, és a statinterápia „feltitrálását” javasolja a régebben széleskörűen alkalmazott, a hazai és európai irányelvekben is lefektetett terápiás célértékekre való törekedéssel szemben (a célértékekre való kezelés „treat to target”) helyett a kardiovaszkuláris rizikónak megfelelő statinterápia alkalmazását preferálják („treat to level of cardiovascular risk”).

Sem az LDL-koleszterin, sem a non-HDL-koleszterin-célértékek alkalmazását sem ajánlják. A nem statin típusú antilipidaemiás terápiával szemben egyrészt a pozitív kimenetelű, kemény végpontú, randomizált klinikai vizsgálatok hiányát és a mellékhatások jelentkezését hangsúlyozzák. Egyes esetekben elfogadhatónak tartják egyéb terápiás módszerek alkalmazását, pl. amennyiben nem váltja be a statin a hozzá fűzött reményeket (LDL-C csökkenés %-os mértéke nem elégséges, vagy ha mellékhatások jelennek meg, illetve magától érthető módon, ha statin-intoleráns a beteg). Különösen akkor ajánlja további, nem statin típusú gyógyszer alkalmazását, amikor a beteg egyrészt 21 év feletti és a kiindulási – terápia előtti – LDL-koleszterin értéke 4,9 mmol feletti, valamint maximális intenzitású statinkezelés alkalmazását követően még további koleszterincsökkentő kezelés szükséges (a betegnél nem következik be az 50%-nál nagyobb LDL-koleszterin csökkenés). Ekkor a kardiovaszkuláris veszélyeztetettség, a mellékhatások, a gyógyszer-interakciók és a beteg egyéni preferenciái figyelembevételével alkalmazható kombinációs terápia.

## Ellenérvek az ACC/AHA lipidterápiás ajánlásai kapcsán

Az első szakmai ellenérvek az új, alapjaiban megváltozott ACC/AHA ajánlásokkal szemben éppen az Egyesült Államok Nemzeti Lipid Szövetsége (National

Lipid Association) részéről hangzottak el, amelyhez még az is hozzájárult, hogy a szövetség lipid szakemberei még az ajánlásokkal kapcsolatos tárgyalások során kifejezték egyet nem értésüket, és gyakorlatilag kivontak az előkészítő bizottság üléseiről. Külön általuk szervezett konferencia eredményét jelentette a saját, újonnan megfogalmazott, de a régi elvek mentén összeállított javaslatcsomag (2, 4). Kommentárjukban különösen kifogásolják az LDL-koleszterin (és a non HDL-koleszterin) célérték kihagyását, az érdemi viták hiányát, a reziduális rizikó téma megtárgyalásának halasztását, és azt az előre becsülhető változást, hogy az új elvek, és az új rizikó-kalkulátor szerint az eddigi 16%-kal szemben kétszer annyi embernek kellene az USA-ban – a koleszterinszinttől lényegében függetlenül – statint szednie.

Európai, de amerikai viszonylatban is az orvosok és a betegek megszokták és megtanulták a kockázatbecsölés kategóriáit. Megértették, hogy nemcsak a koleszterinszint, hanem a globális rizikó is számít. Hazai felméréseink szerint az MKKK irányelveknek is az egyik legfőbb haszna az volt, hogy az orvosoknak és főként a lakosságnak megtanították a célértékeket, tudatosították bennük az eléérés hasznát és jelentőségét (8, 9). Egy pillanatra sem szabad elfelejtenünk, hogy a többi befolyásolható major rizikófaktor (hipertónia, diabetes, obesitas, dohányzás) esetében is a célértékek eléérése, illetve folyamatos fenntartása jelenti a kardiovaszkuláris rizikó legjobb befolyásolási lehetőségét. Jelenleg még nem áll rendelkezésünkre olyan technikai lehetőség vagy biomarker, amely egyértelműen jelezne a beteg kardiovaszkuláris státusának pillanatnyi, egzakt állását, vagy negatív irányú változását. Már rendelkezésre áll olyan képalkotó eljárás (koronária CT), amely az ateroszklerózis veszélyeit jelzi, de szűrésre vagy gondozásra bonyolultsága és költségei miatt még a leggazdagabb országokban sem alkalmazható (11).

Nem alátámasztott, hogy minden cukorbeteg Ch-szinttől függetlenül kapjon statint, miközben a JUPITER-vizsgálatban (12) 25% volt a statinnal összefüggő, új keletű diabétesz megjelenése és ez metaanalízisekben is 9-12%. Az új elvek, és az új rizikó-kalkulátor szerint az eddigi 16%-kal szemben kétszer annyi embernek kellene az USA-ban szednie statint, a Ch-szinttől lényegében függetlenül. Többek közt ezt Nissen, a REVERSAL- (13) és ASTEROID- (14) vizsgálat vezetője a Lancetben, és Ridker a JUPITER-vizsgálat vezetője rögtön kifogásolta. Három nagy tanulmányt (pl. Women's Health Study) retrospektíve átvizsgáltak és azt találták, hogy az új kalkulátorból számított bekövetkező események számát a duplájára becsülték, mint ami a valóságban bekövetkezett.

Az ESC/EAS guideline készítői kommentárjukban fejezték ki ellenvéleményüket, hangsúlyozva, hogy más krónikus állapotok kezelését is a célértékek vezetik, ami a betegek együttműködése, adherenciájának növekedése szempontjából is fontos. Hiányolják az egyéb lipid abnormalitások megtárgyalásának elhalasztását is, pl. a familiáris hypercholesterinaemia speciális kezelését. Az európai Atherosclerosis Társaság AHA/ACC ajánlás előtti Consensus Statement-jében (10) kiemelten foglalkozott a gyerekek és felnőttek célértékeivel (3,5 mmol/l, illetve 2,5–1,8 mmol/l) és a statin+ezetimib terápiával. Ez a tizenháromszoros (!) rizikót jelentő állapot jelenleg aluldiagnosztizált és alulkezelt.

A National Lipid Association mellett az Amerikai Endokrinológiai Társaság (AACE) is kifogásokat emelt, miután éppen egy évvel ezelőtti társasági ajánlásában állt ki a klasszikus rizikókatégorizálás és a célérték szisztéma mellett (15).

Szintén kifogásolható, hogy a dokumentáltan a very-high vagy high rizikójú krónikus vesebetegséget, különösen ha a GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-t kihagynák a statinkezelésből, és a magas rizikó kategóriából, miután éppen 2013 novemberében jelent meg az International Society of Nephrology hivatalos lapjában, hogy ebben a kategóriában statin vagy statin-ezetimib kombináció javasolt (1/A evidencia) (16).

A Ch-szint meghatározások csak a primer prevencióban, és elvileg egyszer a rizikómeghatározásnál, esetleg az LDL-Ch 50% csökkentésnek ellenőrzése céljából lennének kötelezőek, ami idáig rutin volt a betegek és orvosok számára, és a betegek adherenciáját a paraméterekben demonstrált javulás dokumentálása tartotta elsősorban életben. Az adherencia alapvető fontosságú a hypercholesterinaemia kezelésében. Hazai vizsgálatok szerint a betegek gyógyszereszedését ellenőrizve a kezelés során – 100%-nak véve az első statin felírását – egy év múlva már csak 22%-uk szedte a gyógyszert! Nem támogathatunk bármit, ami az adherenciát – fenti esetben a perzisztenciát – csökkenti.

Az elmúlt évben az álláspontok kissé közeledtek egymáshoz. Akut koronária szindrómában szenvedők

prospektív vizsgálati eredményeiből arra a következtetésre jutottak, hogy a 2013-as ACC/AHA ajánlás alkalmazásával az akut tüneteket követően egy évvel a betegek nagyobb százaléka érte a terápiás célértéket, mint az előzetes terápiás javaslatok követésével (17). Az a feltetelezett álláspont, miszerint a 2013-as ACC/AHA ajánlások alkalmazása jelentősen megnöveli a statint szedők számát, ugyancsak megerősítést nyert (18). Összességben az új ajánlás teljesen más alapokra helyezi az antilipidaemiás terápiát, de ez az irány kétségeket ébresztett világszerte a szakemberekben, és többen arra tettek javaslatot, hogy közös, integrált, a régi tudományos értékeket és az új javaslatokat is magában foglaló ajánlások megfogalmazására kerüljön sor (19).

## A VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia lipid ajánlásainak elemei

Az új ACC/AHA ajánlások forrongást váltottak ki a nemzetközi szakmai körökben, de nyilvánvalóan számos új vélemény fogja módosítani a 2013-as ajánlások első verzióját. Az irányelvek publikálását követően is lehetőséget kínál az irányelveket összeállító bizottság (The ACC Guidelines Committee) a későbbiekben megfogalmazásra kerülő ajánlásokban új, klinikailag releváns, megfelelően bizonyított szakmai szempontok beépítésére (20).

A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia előkészítő megbeszélésén az az egyeztetett vélemény alakult ki, hogy az ACC/AHA javaslatok előnyeit beépítve az eddigi magyar ajánlásba, az eredeti, célértéken alapuló terápiás javaslatokat megtartva ötvözzük az amerikai és európai ajánlások, a magyar populáció jelenlegi rizikóhelyzetében egyértelműen előnyös vonásait. A kardiovaszkuláris kockázatbesorolás az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatba sorolta – jogosan és talán kicsit elkésve is – a familiáris hypercholesterinaemiát, amely a korai ateroszklerózis modelljének is tekinthető betegségcsoport. A nagy kockázatú csoportban megszűnt a tünetekkel járó, illetve tünetekkel nem járó alcsoportbeosztás és ezáltal tovább egyszerűsödött a célértékek rendszere (1. táblázat).

Az igen nagy és a nagy kardiovaszkuláris kockázat esetében a konszenzus konferencia megtartotta az eddigi célértékek mértékét, tehát az egyes betegségek vonatkozásában csak a megfelelő kockázati csoportba való átsorolás jelent változást (3. táblázat). A közepes, illetve kis kockázat – az európai ajánlásokat figyelembe véve – gyakorlatilag nem különbözik az egész populáció számára ajánlott célértékektől. Ez a teljes szérum koleszterinszint vonatkozásában 5,0 mmol/l, és a LDL-koleszterin 3,0 mmol/l-es értéke mellett, és a szérum triglicerid és HDL-koleszterin ajánlott célértéke megegyezik az igen nagy és nagy kardiovaszkuláris kockázatban szenvedők számára ajánlott értékekkel.

### 3. táblázat. A VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia lipid-célértékei az igen nagy és a nagy kardiovaszkuláris rizikó esetében

Igen nagy kockázat* (lásd kockázatbesorolást)	Nagy kockázat (lásd kockázatbesorolást)
Koleszterin(Ch) <3,5 mmol/l	Ch <4,5 mmol/l
LDL-Ch <1,8 mmol/l	LDL-Ch <2,5 mmol/l
**Non-HDL-Ch <2,6 mmol/l	**Non-HDL-Ch <3,3 mmol/l
Triglicerid <1,7 mmol/l	Triglicerid <1,7 mmol/l
HDL-Ch > 1,0 mmol/l (férfi)	HDL-Ch >1,0 mmol/l (férfi)
> 1,3 mmol/l (nő)	>1,3 mmol/l (nő)
*Akut koronária szindróma, iszkémiás stroke és kritikus végtag-iszkémia esetén a Ch-értéktől függetlenül maximálisan tolerált adagú, nagy hatékonyságú statin (rosuvastatin; atorvastatin) kezelés javasolt.	
A cél az LDL-koleszterin csökkentése, amelyben a statinok preferálandók. Ha az LDL-célérték statin monoterápiával nem érhető el, kombinációs antilipidaemiás kezelés javasolt ezetimib hozzáadásával. Hypertriglyceridaemia vagy atherogén dyslipidaemia társulása esetén a statinok kombinációja fibrát, esetleg omega-3 zsírsav alkalmazásával megfontolható.	
**Non-HDL-Ch másodlagos cél lehet, célértékei 0,8 mmol/l-rel nagyobbak, mint az adott kategóriára előírt LDL-Ch célérték.	

## A kombinációs terápia jelentősége az antilipidaemiás terápiában

A statinkezelés típusát és mértékét az ACC/AHA ajánlás szakszerűen adja meg. A célértékek alkalmazása a biztonsági paraméterek (szérum transzaminázok, a szérum kreatin kináz aktivitás és a vizelet fehérjeürítés ellenőrzése) mellett igényli a szérum koleszterin, LDL-koleszterin, a szérum triglicerid és HDL-koleszterinszintek reguláris kontrollját. Amennyiben a maximálisan tolerálható statin adagolása mellett a célértékek nem teljesíthetők, kombinációs terápia alkalmazandó. A szérum koleszterinszint további csökkentésére egyrészt a potensebb statin alkalmazása, másrészt az ezetimibbel való kiegészítés ajánlott. A statinhatás erősítése csak néhány százalékos további LDL-koleszterin csökkenést eredményez, míg a statinkezelés ezetimibbel való kiegészítése 18-25%-os további LDL-koleszterin csökkenéshez vezet (21). Az IMPROVE-IT- (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) vizsgálat mintegy 8 éven át folyó megfigyelést követően igazolta 18 000 érbeteg követéses vizsgálata során, hogy a 40 mg simvastatin terápiával szemben a 40 mg simvastatin+10 mg ezetimib kombinációja további, szignifikáns, 6,4%-os primer vaszkuláris végpont csökkenést eredményez (22). Ez az első randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat, amely kombinált antilipidaemiás terápia előnyét jelzi a statin monoterápiával szemben. Ez a vizsgálat egyrészt a mindennapi gyakorlat számára közvetlen bizonyítékot szolgál, másrészt távlatokat nyit meg a kombinációs terápia alkalmazására.

A lipidológiai gyakorlat jelentős dilemmája az emelkedett szérum triglicerid csökkentése. A metabolikus

szindróma részeként jelentkező lipideltérések első számú megoldása az életmód hatásos megváltoztatása. Természetesen az esetek egy jelentős részében a statinok fibráttal, konkrétan fenofibráttal való kiegészítése jelent megoldást. Bár az ACCORD- és FIELD- (23, 24) vizsgálatok még számos bizonytalanságot hordoznak, de a szignifikancia határát súroló vizsgálati eredmények egyirányú tendenciája a biológiai plauzabilitás mellett szól. A fenofibrát monoterápia, illetve statinnal való kombináció alkalmazása napjainkban már a hypertriglyceridaemiák, illetve a kevert típusú hyperlipoproteinaemiák esetében a nemzetközi ajánlások részét képezik.

## Összefoglalás

Megállapítható, hogy tovább erősödött a statinok alkalmazásának indikációja, amit az új amerikai, ACC/AHA ajánlás betegcsoportonként és statin hatás-erősség szerint fogalmaz meg. A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia megtartva a célértékek alkalmazásának előnyeit, a kardiovaszkuláris rizikócsoportokat a klinikai igényeknek és tapasztalatoknak, valamint az új ajánlási szempontoknak megfelelően alakította ki. A statinok egyértelmű hatékony terápia alkalmazása mellett a célértékek elérésének előnyét a statin+ezetimib kombináció hangsúlyozott alkalmazhatóságával fokozhatjuk. Az IMPROVE-IT eredményei a mindennapi gyakorlat számára is pozitív meg-erősítést jelentenek az ateroszklerózis elleni küzdelemben. A statin+fibrát (elsősorban fenofibrát) a reziduális rizikó további csökkentésében hasznos eszközként alkalmazható.

## Irodalom

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic vascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 12 Nov 2013 doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
2. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. J Clin Lipidol 2014; 8: 473–488.
3. Kohno T. Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2014, Chicago. Circ J 2014. Dec 15. [Epub ahead of print]
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz C, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110 (2): 227–239.
5. Reiner Z, Catapano AL, Guy De Backer, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011; 217 (1): 3–46.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Eur Heart J 2012; 13: 1635–1701.
7. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association recommendations for-patients centered management of dyslipidemia: Part 1 executive summary. J Clin Lipidology 2014; 8 (5): 473–488.
8. Karádi I. Lipid célértékek jelentősége a háziorvosi gyakorlatban: CÉL, REALITY és MULTI GAP programok. Magyar Családorvosok Lapja 2013; 3: 9–11.
9. V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2011. Nov.25. Metabolizmus 2012; (Suppl.): 1–81.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterinaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J 2013; 34: 3478–3490.
11. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros Sz, et al. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. Nat Rev Cardiol 2014; 11: 390–402.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. "Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein". N Engl J Med 2008; 359 (21): 2195–2207.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. REVERSAL Investigators et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–1080.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I; et al. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556–1565.
15. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. AACE Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologist's Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocr Pract 2012; 18 (Suppl 1): March/April.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. Kidney inter., Suppl. 3: 263–265; doi:10.1038/kisup.2013.31
17. Gencer B, Auer R, Nanchen D, et al. Expected impact of applying new 2013 AHA/ACC cholesterol guidelines criteria on the recommended lipid target achievement after acute coronary syndromes. Atherosclerosis 2015; 239 (1): 118–124.
18. Shah RV, Rubenfire M, Brook RD, et al. Heterogeneity in statin indications within the 2013 american college of cardiology/american heart association guidelines. Am J Cardiol 2015; 115 (1): 27–33.
19. Finkel JB, Duffy D. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: Paradigm shifts in managing atherosclerotic cardiovascular disease risk. Trends Cardiovasc Med 2014 Oct 28. pii: S1050-1738(14)00191-1.
20. The ACC Guidelines Committee. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk- a replay. JACC 2014; 25: 2886.
21. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis 2014; 237 (2): 829–837.
22. Cannon CP on behalf of the IMPROVE-IT Investigators. IMPROVE-IT Trial: A Comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. Circulation 2014; 130: 2109. doi: 10.1161/01.cir.0000457464.79076.2c.
23. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362 (17): 1563–1574.
24. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. FIELD Study Investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetologia 2014; 57 (11): 2296–2303.

*A cikk megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. A cikkben közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amelyek eltérhetnek az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*